



TITLE:

p38 mitogen-activated protein kinase
determines the susceptibility to cigarette
smoke-induced emphysema in mice.(
Abstract_要旨)

AUTHOR(S):

Marumo, Satoshi

CITATION:

Marumo, Satoshi. p38 mitogen-activated protein kinase determines the susceptibility to cigarette smoke-induced emphysema in mice.. 京都大学, 2015, 博士(医学)

ISSUE DATE:

2015-11-24

URL:

<https://doi.org/10.14989/doctor.r12969>

RIGHT:

京都大学	博士（医学）	氏 名	丸毛 聡
論文題目	p38 mitogen -activated protein kinase determines the susceptibility to cigarette smoke-induced emphysema in mice. (p38 mitogen -activated protein kinase はマウスにおいて喫煙誘導肺気腫の感受性を規定する)		
<p>（論文内容の要旨）</p> <p>【背景】</p> <p>慢性閉塞性肺疾患（COPD）は、主としてタバコ煙などの有害物質を長期的に吸入することで惹起される肺の慢性炎症を特徴とする疾患である。病理学的には、この慢性炎症に引き続く酸化ストレス、プロテアーゼ・アンチプロテアーゼの不均衡により肺胞の破壊および気道のリモデリングが進行すると考えられている。しかしながらこの炎症はステロイドを中心とした現行の抗炎症薬に対して抵抗性であり、根本的に病勢を抑止する治療法はない。それゆえ、炎症のシグナル伝達をブロックする新規治療薬の開発が強く望まれている。MAP キナーゼカスケードは様々な外界刺激を伝達する重要なシグナル伝達経路の一つであり主に炎症性サイトカインの産生に関わっているが、COPD の病態との関連性は多くは知られていない。</p> <p>本検討では、喫煙により MAP キナーゼカスケードを介して肺の炎症・酸化ストレス・プロテアーゼ産生が引き起こされ、COPD の病態形成へと繋がるとの仮説のもと、喫煙曝露マウスモデルでの肺の炎症・障害と p38 MAPK の活性化の関係を調べた。</p> <p>【方法】</p> <p>まず慢性喫煙曝露による肺気腫形成に感受性（C57BL/6）と抵抗性（NZW）の2つの系のマウスにて3日間の急性喫煙曝露試験を行った。肺の炎症・障害に関しては、気管支肺胞洗浄液（BALF）の細胞分画、PCR 法にて肺組織の TNF-α・MMP-12 の mRNA、ELISA 法にて肺組織の 8-OHdG および免疫組織染色（IHC）法にて ss-DNA・caspase-3 の陽性細胞を比較した。また、ウェスタンブロッティング（WB）法にて肺組織の MAP キナーゼファミリー（p38, JNK, ERK）の活性化を比較した。また、C57BL/6 と NZW の2つの系のマウスにて6か月間の慢性喫煙曝露試験を行い、Mean Linear Intercept（Lm）および Destructive Index（DI）により肺気腫形成の程度、そして IHC 法により p38 MAPK の活性化の程度を比較した。</p> <p>次に肺気腫感受性の C57BL/6 マウスに、選択的 p38 MAPK 阻害剤(SB203580 50mg/kg)を投与して急性喫煙曝露による肺の炎症・損傷を改善するかどうかを検討した。また、SB203580 の効果を評価するため、肺組織における 23 種類のサイトカイン・ケイモカイン（IL-1α, IL-1β, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-10, IL-12(p40), IL-12(p70), IL-13, IL-17, Eotaxin, G-CSF, GM-CSF, IFN-γ, KC, MCP-1, MIP-1α, MIP-1β, RANTES, TNF-α）を網羅的なタンパク解析を行った。</p> <p>【結果】</p> <p>急性喫煙曝露試験では、BALF 中炎症細胞（マクロファージ・好中球）、肺組織の TNF-α、MMP-12、8-OHdG、ssDNA および caspase-3 で評価した肺の炎症・障害はいずれも NZW マウスにおいては C57BL/6 マウスと比較して有意に軽度であった。また、WB 法で評価した p38 MAPK は、C57BL/6 においては喫煙曝露により有意に活性化されたが、NZW においては喫煙曝露により活性化されなかった。一方 JNK, ERK に関してはこの2系のマウスで大きな差を認めなかった。</p>			

<p>慢性喫煙曝露試験においても NZW マウスにおいては C57BL/6 マウスと比較して p38 MAPK の活性化は軽度であり、Lm および DI で評価した肺気腫の程度も軽度であった。</p> <p>選択的な p38 MAPK 阻害剤により BALF 中炎症細胞（マクロファージ・好中球）、肺組織の TNF-α、MMP-12、8-OHdG、ssDNA および caspase-3 で評価した急性喫煙曝露による肺の炎症・障害は有意に軽減された。またサイトカイン・ケモカインの網羅的なタンパク解析では、喫煙曝露により上昇した KC、MIP-1α、IL-1β、IL-6 が SB203580 投与により有意に抑制された。その他のサイトカイン・ケモカインは喫煙曝露では有意な上昇を認めなかった。</p> <p>【結論】</p> <p>喫煙曝露により p38 MAPK は喫煙による肺気腫感受性のマウスにおいてのみ急性期から慢性期にわたり活性化され、選択的な p38 MAPK 阻害剤により喫煙による肺の炎症・障害は軽減された。p38 MAPK は喫煙による肺気腫形成に重要な役割を果たしている可能性があり、COPD 新規治療戦略の分子的標的となる可能性が示唆された。</p>			
<p>（論文審査の結果の要旨）</p> <p>慢性閉塞性肺疾患（COPD）は主として喫煙による慢性炎症を特徴とするが、その炎症は現行の抗炎症薬に対して抵抗性であり、新規抗炎症薬の開発が望まれている。MAP キナーゼ（MAPK）は炎症性サイトカインの産生に関わっているが、COPD の病態との関連性は多くは知られていない。本検討では喫煙曝露マウスモデルでの肺の炎症・傷害と p38 MAPK の活性化の関係を調べた。まず喫煙誘導肺気腫形成に感受性（C57BL/6）と抵抗性（NZW）の2つの系のマウスにて急性および慢性喫煙曝露試験を行い、肺の炎症・傷害および MAPK の活性化を比較した。次に肺気腫感受性のマウスに、p38 MAPK 阻害剤を投与して肺の炎症・傷害を改善するかどうかを検討した。急性喫煙曝露による肺の炎症・傷害は NZW においては C57BL/6 と比較して有意に軽度であった。急性および慢性喫煙曝露による p38 MAPK の活性化は NZW において C57BL/6 と比較して有意に軽度であった。また、p38 MAPK 阻害剤により急性喫煙曝露による C57BL/6 マウスの肺の炎症・傷害は有意に軽減された。</p> <p>p38 MAPK は喫煙による肺気腫形成に重要な役割を果たしている可能性がある。</p>			
<p>以上の研究は喫煙による COPD 発症における p38 MAPK の役割の解明に貢献し、COPD の病態解明および新規治療戦略に寄与するところが多い。</p> <p>したがって、本論文は博士（医学）の学位論文として価値あるものと認める。</p> <p>なお、本学位授与申請者は、平成27年11月4日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。</p>			
<p>要旨公開可能日： 年 月 日以降</p>			